

Különlenyomat a „Magyar Röntgen Közlöny” XI. évf. 7-8 számából.

**Histaminszerű anyagok jelentősége a sugarak
általános hatása- és a röntgencsömör
(„röntgenkater”) szempontjából.**

IRTA :
Dr. FORFOTA ERICH





A közelmúlt években *Rusznay*, *Karády* és munkatársaik közleményei a figyelmet a histamin, vagy biológiailag histaminszerű hatással bíró anyagcseretermékek szerepére irányították. Ezen anyagok kórélettani szempontból fontos szerepet játszanak. A shock alakjában lezajló kórképek, közöttük a műtét utáni shock, továbbá allergiás, anaphylaxiaszerű tünetcsoportok histaminszerű hatással bíró anyagok felszabadulásán alapulnak. A sejteket, illetve a szervezetet érő különböző ingerek histaminfelszabadulást, vagy histaminképzést okoznak, a shock klinikai tünetei pedig nagyjából a histamin pharmacologiai hatására vezethetők vissza. Kiderült továbbá, hogy a szervezet histaminhatással szemben deszenzibilizálható, mert bizonyos időn keresztül folytatott histaminkezelés hatására ezen anyaggal szemben elveszti érzékenységét s ilyenkor a histaminfelszabaduláson alapuló shock tüneteivel szemben is védelmet nyer. E megfigyelésen alapul *Rusznay*, *Karády* és *Szabó* prophylactikus, deszenzibilizáló kezelése a műtét utáni shock veszedelmeivel szemben, *Karády* és *Bentsáth* kísérletei, kik histamin-deszenzibilizációval a kísérleti fehérje-anaphylaxia kitörését tudták megakadályozni s valószínűleg *Dzsinich* megfigyelése is, aki óvatos histaminkezeléstől asthma bronchiale esetén látott tartós javulást.

Kézenfekvő volt az a gondolat, hogy a histaminnak a röntgenbesugárzás után fellépő általános, vagy ú. n. biológiai sugárhatás és a röntgensömör keletkezésében is szerepet tulajdonítsunk. Köztudomásulag az általános biológiai sugárhatás és shockállapot között nagy a hasonlatosság, s a szerzők nagy része a biológiai röntgenreakciót valóban shockreakciónak tartja, továbbá, hogy a röntgensömör számos elmélete között manapság a túlérzékenységi, vagy anaphylaxia-theoria áll előtérben. (*Much*, *F. Ellinger*, *Reding*, *Cramer*, *Máruyama*, *Nakashima* stb.) Ha azonban a biológiai sugárhatás shockszerű állapot és a röntgensömör talán valóban anaphylaxiaszerű kórkép, akkor *Rusznay*, *Karády* és munkatársaik vizsgálatai alapján fel kell téte-

leznünk, hogy a histamin, vagy histamínszerű anyagok ezen reakcióban is lényeges szerepet játszanak, sőt talán azt is remélhetjük, hogy prophylaktikus histaminkezeléssel ezen reakciók kifejlődését is meg lehet akadályozni.

Kísérleteinket részben *Karádyval* együttesen végeztük s mivel azokat részletesen másutt ismertetjük, itt csak eredményeink összefoglalására szorítkozunk.

A kísérleteket nagyjából kutyákon végeztük, mert olyan magasabbrendű emlőállatra volt szükségünk, melynek biológiai röntgenreakciója lefolyásában az emberéhez hasonló. Állatkísérleti eredményeinket azonban néhány emberkísérlettel is megerősítettük. Két irányban indultunk: I. röntgenbesugárzás után, a biológiai reakcióban histamínszerű anyagok hatását próbáltuk kimutatni; II. vizsgáltuk, hogy prophylaktikus, »desenzibilizáló« histaminkezelés hatással van-e egyáltalában a biológiai sugárreakció lefolyására, ill. tüneteire s ha igen, vajjon milyen módon befolyásolja azokat?

ad I. Mivel a vérben kis histaminmennyiséget kémiai úton kimutatni nagyon nehéz (*Eppinger, Rehn, Janssen, Guttentag, Karády és Bentsáth*), ilyen úton próbálkozni kilátástalannak látszott. A histamin, vagy hasonló hatású anyagok jelenlétét ezért indirekt úton, csak azon tünetek figyelembevételével tudtuk bizonyítani, melyek a histaminshockra jellegzetesek. Ilyen tünet pl. a keringő vérmennyiség csökkenése mellett a vörösvérsejtszám emelkedése. (*Feldberg u. Schilf, Beutel u. Klein.*)

1. a) 25—30 perccel kutyák és emberek egyszeri röntgenbesugárzása után ki tudtuk mutatni, hogy a keringő vérmennyiség erősen csökken, a vörösvértestek száma pedig feltűnően emelkedik. Kutyákon a fentieken kívül és velük egyidőben hyperglycaemiát, hypercalcaemiát és leukopeniát észleltünk, a vér reakciója pedig gyengén alkalotikus irányba tolódott.

b) Ha a besugárzást ugyanazon állaton megismételtük, a dosis nagyságát, a besugárzott testrészt és a kezelések közötti időköz nagyságát pedig úgy választottuk, hogy hasonló kísérleti berendezés mellett emberen a második kezelés után valószínűleg csömörtünetek lettek volna észlelhetők, a fenti eltolódások fokozottabb mértékben voltak kimutathatók.

2. Histamínszerű anyagok hatását röntgenkezelés után olyan módon is kimutattuk, hogy röntgenkezelés közben és közvetlenül utána figyelemmel kísértük emberek éhezõ gyomorban való gyomornedvelváltását. A gyomornedvelváltás feltűnő fokozódása ilyen körülmények között csak histaminresistens achyliáknál maradt el.

Ezen kísérleti eredmények bizonyítják, hogy a röntgenkezelés után fellépő általános sugárreakció shocktünetek képében zajlik le és hogy histaminszerű anyagok hatása, vagy jelenléte a reakció kapcsán könnyen kimutatható. Mivel pedig a fenti eltolódásokat olyan sugárdosisok után észleltük, amelyek nem haladták meg a $\frac{1}{2}$ HED-t, tehát messze alatta maradtak az erythemát okozó sugármennyiségnek, a röntgenkezelés után kimutatható histaminhatást nem lehet erythema keletkezésével magyarázni, hanem jellegzetes sugárhatásnak kell tartani.

Az a megfigyelés pedig, hogy röntgensömört okozó kísérleti berendezés mellett megismételt sugárbehatás után azonos, de sokkal súlyosabb fokú eltérések voltak kimutathatók, amellett szól, hogy ezen, a szervezet milieu interieur-jét érintő, mélyre ható eltolódások, illetve az azokat kiváltó fokozott histaminfelszabadulás, talán a csömörtünetek keletkezésében is jelentőséggel bír.

ad II. Állat- és emberkísérletekben egyaránt azt találtuk, hogy ha a röntgenkezelést prophylaktikus, deszenzibilizáló histaminkezelés előzte meg, az általános biológiai sugárhatás, vagy shockállapot, a milieu interieur megváltozása —, a histaminnal nem kezelt kontrollállatok viselkedésével szemben, besugárzás után elmaradt. Elmaradt a keringő vérmennyiség csökkenése, a vörösvérsejtszám nem emelkedett, változatlan maradt a fehérvérsejtek száma is, a vércukor, vércalciumtűkőr és alkali-reserve, néha pedig a normális állapottal szemben kiscukor ellenkező értelmű eltolódás, tehát mintegy túlkompensatio volt észlelhető.

A histaminkezelésnek ez a hatása akkor is megmaradt, ha a kezeléssel nem az első, hanem a második, vagy harmadik, »csömörkeltő« besugárzás után keletkező, fokozottabb biológiai reakció tüneteinek kifejlődését akartuk megakadályozni.

A histaminprophylaxis ezek szerint a röntgenkezelés után fellépő általános reakció tüneteit meg tudja előzni, illetve azok kifejlődését megakadályozza, és pedig nemcsak az egyszeri, vagy első besugárzás, hanem többszörös kezelés után is, tehát olyan kísérleti berendezés mellett, mely emberen alkalmazva, tapasztalat szerint, csömörreakciót okozna. Ezen objektív leleteken kívül az is feltűnt, hogy a megelőzőleg histaminnal kezelt állatok látszólag jobban tűrték a röntgenkezelést, mint a histaminnal nem kezelték, mert míg az utóbbiak, különösen az ismételt sugárdosisok után láthatólag megviseltek, étvágytalanok, levertek voltak, a histaminnal kezelt állatok ezeket a besugárzásokat is észrevehető reakció nélkül tűrték, vígan táplálkoztak s úgy viselkedtek, mintha velük mi sem történt volna.

Ezen adatokból ex juvantibus is bizonyítva látjuk azt a feltevést, hogy a röntgenkezelés után fellépő biológiai, általános sugárreakció és a röntgencsömör tünetcsoportja a szervezet shockszerű reakciója, s ennek mechanizmusában histaminszerű hatások szerepelnek.

Milyen következtetést szabad e kísérleti eredményekből levonni s ezek után hogyan képzeljük el az általános biológiai sugárreakció és a csömörtünetek kezelését?

A röntgenkezelés után észlelhető biológiai tünetcsoport könnyen magyarázhatónak látszik, ha histaminshock tüneteinek tartjuk. El kell azonban fogadnunk azt a lehetőséget, hogy histamin a röntgensugarak hatására nemcsak erythema keletkezésékor juthat a keringésbe, hanem olyan, akár igen kicsiny sugárdosisok alkalmazása után is, melyek bőrerythemát nem okoznak. Ez a feltevés logikus, mert hiszen tudjuk, hogy minden röntgendosis szövetlaesiót, sejthalált okoz, amihez nem szükséges, hogy a bőr károsodása olyan fokú legyen, hogy az látható reactiót okozzon. Sőt, ellenkezőleg, röntgenbesugárzás alkalmával a sugárdosisnak csak bizonyos hányadát nyeli el a bőr, nagyobb része azonban mélyebben fekvő szövetekben absorbeálódik, s ott fejti ki sejt- és szövetpusztító hatását; ez pedig szükségszerűen histaminszerű hatással bíró anyagok felszabadulásához vezet. Kisebb-nagyobb fokú histaminláz keletkezéséhez szükséges histaminmennyiségek tehát minden valószínűség szerint minden röntgenkezelés után keletkeznek és a keringésbe jutva kifejthetik hatásukat. Ezek szerint azonban az általános biológiai sugárhatás, a sejtlaoisio és histaminfelszabaduláson keresztül, egyenes következménye volna a direkt a sugarak absorbtiója helyén keletkező elsődleges röntgenártalomnak.

A csömört az általános biológiai sugárreakció fogalmától különválasztani tulajdonképpen csak azért indokolt, mert alatta klinikai megnyilvánulásában jól körülhatárolt tünetcsoportot értünk, mely többnyire csak többször megismételt kezelés után jelentkezik és a kezelések számának növekedésével fokozódik. Az is feltűnő, hogy röntgencsömör többnyire csak akkro jelentkezik, ha az egyes kezelések között elég hosszú szüneteket tartunk. A szerzők nagyrésze a csömör körképét ma önálló, allergiás természetű folyamat következményének tartja és ezért elkülöníti az általános sugárhatás fogalmától. Ugy gondolják, hogy az első besugárzás után fehérjebomlástermékek kerülnek a keringésbe, melyek a szervezetet sensibilisálják. A csömör a megismételt besugárzás hatására, a már sensibilisált szervezetben lezajló, anaphylaxiaszerű reactio volna. Ezen felfogás mellett látszanak bizonyítani többek között *Maruyama* tengerimalacon végzett kísérletei, melyeket saját kísérleteinkben azonban nem tudtunk meggyőző módon

reprodukálni. — Ha a csömör anaphylaxiateóriáját, amely azonban ettől eltekintve is különböző szempontokból megtámadható, elfogadjuk, az anaphylaxiaszerű reactio mechanizmusában akkor is histaminhatású anyagok szerepére bukkanunk, mert *Rusznayk, Karády, Karády* és *Bentsáth* bebizonyították, hogy a tipikus fehérjeanaphylaxiás roham mechanizmusában is histamin felszabadulása a lényeges.

A csömör klinikai tüneteinek sajátosságai is jobban érezhetők talán, ha histaminszerű anyagok hatásának tulajdonítjuk az elsődleges, vagy főszerepet. Ismeretes, hogy különböző állatfajták különböző tünetekkel bíró csömörrel aequivalenseket produkálnak. *Maruyama* tengerimalacai tipikus anaphylaxiás görcsrohamokat kaptak, nehézlégzés, bronchusgörcsök, fulladozás volt a domináló, aminek következtében az állatok könnyen elpusztultak. Kutyákon hasonló tüneteket röntgenkezeléssel előidézni nem lehet és az emberi csömör gyomorbéltünetei, hányás, émelygés stb. is nehezen idézhetők elő állatokon. *Smith* azt állítja, hogy az egyes állatfajták shockreakciói aszerint, hogy melyik szervükben legfejlettebb a simaizomzat, az illető állatfajra jellemző módon folynak le. Tengerimalacon a roham alatt asztmás tünetek, nyulon az arteria pulmonális ágainak görcse miatt szívtünetek, kutyákon májvénás zárlat miatt májtünetek jellegzetesek az anaphylaxiás shockra és elgondolásunk szerint ezek alapján talán az illető állatfaj röntgensömörjére nézve is?

Végül az a tény, hogy különböző egyének ugyanazon röntgendosisok és hasonló sugárkezelési séma betartása mellett is csömörtüneteket egyénileg igen változatos fokban mutatnak — mert amíg az egyik súlyosan beteg, a másik esetleg tünettől mentes marad, — szintén magyarázhatónak látszik, ha arra gondolunk, hogy *Rusznayk, Karády* és *Szabó* vizsgálatai szerint az emberek histaminérzékenysége bizonyos típusok szerint változó s ezzel kapcsolatban más és más a shock-készségük (Shockbereitschaft). — Talán a histaminérzékenység egyéni típusai határozzák meg azt, hogy egy bizonyos beteg milyen dózis után milyen fokú csömörrel reagál? Ha ez így volna, felvetődik annak a lehetősége, hogy mint ahogyan a műtét utáni shock kellemetlenségei és veszélyei ellen, talán a csömörreakció ellen is eredményesen küzdhetnénk a histaminprophylaxis segítségével? Talán ezen feltevés mellett szabad azt a tapasztalatot is értékelni, hogy *Regaud—Coutard*-rendszerű, protrahált-fractionált sugárkezelés mellett igen ritkán látunk csömört, bár az ilyen módon a szervezetbe vitt sugármennyiség sokszorosa a régi rendszer mellett alkalmazott dózisoknak. Ha ugyanis valóban igaz volna, hogy az általános röntgenreakció és a csömörtünetek mechanizmusában histaminszerű anyagok hatása a lényeges, akkor a fractionált-protrahált kezelési séma, a nagyobb időközökben, de egy ülésben massivabb

dosisokat alkalmazó kezeléssel szemben, tulajdonképpen nem más, mint idealis histamindesensibilisációs eljárás, mellyel tudunkon kívül talán eddig is prophylaxist üztünk a röntgenkezelés shocktüneteivel szemben. Állatkísérleteink tapasztalatai azt ígérlik, hogy érdemes e kérdésekkel ilyen szempontból is foglalkozni.

Irodalmi adatok:

1. Über die biologische Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen vom Gesichtspunkte einer durch Histamin, oder ähnlich wirkende Substanzen verursachten Shockwirkung. *Forfota, Karády*. Strahlentherapie. (Sajtó alatt.) meg.)

2. Über die biologische Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen etc. etc. Mitteilung II. Zur Frage einer Histaminprophylaxe der Katerscheinungen. *Forfota*. Strahlentherapie. (Sajtó alatt.)

3. Über die Wirkung kleiner (erythemunterschwelliger) Röntgenstrahlenmengen auf die Magensaftsekretion des Menschen. (Ein Beitrag zur Frage der biologischen Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen.) *Forfota, Karády*: Zeitschr. ges. exp. Med. Bd. 99. H. 4—5, 1936.

A részletes irodalmi adatokat lásd a fenti, német nyelvű közleményekben.